



## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 62277322 A

(43) Date of publication of application: 02.12.87

(51) Int. Cl.

A61K 31/44  
A61K 47/00

(21) Application number: 62029997

(22) Date of filing: 12.02.87

(30) Priority: 13.02.86 JP 361 2956  
21.02.86 JP 361 3805

(71) Applicant: TAKEDA CHEM IND LTD

(72) Inventor: MAKINO TADASHI  
TABATA TETSURO  
HIRAI SHINICHIRO(54) STABILIZED PHARMACEUTICAL COMPOSITION  
AND PRODUCTION THEREOF

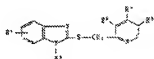
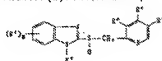
expressed by formula I.

COPYRIGHT: (C)1987 JPO&amp;Japio

## (57) Abstract:

PURPOSE: To obtain the titled composition, by blending a benzimidazole based compound with a specific basic inorganic salt.

CONSTITUTION: A stabilized pharmaceutical composition obtained by blending 1pts.wt. compound expressed by formula I ( $R^1$  is H, alkyl, halogen, cyano, etc.;  $R^2$  is H, alkyl, acyl, carboalkoxy, etc.;  $R^3$  and  $R^5$  are H, alkyl, alkoxy, etc.;  $R^4$  is H, alkyl, alkoxy which may be fluorinated, etc.; m is 0W4) or a derivative thereof with 0.3W20pts.wt. basic inorganic salt of magnesium and/or calcium. This composition is a remedy for peptic ulcer having inhibition of gastric acid secretion as main action. The compound expressed by formula I can be obtained by a method for subjecting a compound expressed by formula II prepared by reacting a compound expressed by formula III with a compound expressed by formula IV (X is halogen) to oxidative reaction, etc. The dose thereof is 0.01W30mg/kg/day, preferably 0.1W3mg/kg/day expressed in terms of the compound



⑪ 公開特許公報(A)

昭62-277322

⑫ Int. Cl.<sup>4</sup>

A 61 K 31/44  
47/00

識別記号

ACL  
3 0 2

庁内整理番号

7252-4C

⑬ 公開 昭和62年(1987)12月2日

審査請求 未請求 発明の数 2 (全13頁)

⑭ 発明の名称 安定化された医薬組成物およびその製造法

⑮ 特 願 昭62-29997

⑯ 出 願 昭62(1987)2月12日

優先権主張 ⑰ 昭61(1986)2月13日 ⑱ 日本(JP) ⑲ 特願 昭61-29567

⑳ 昭61(1986)2月21日 ㉑ 日本(JP) ㉒ 特願 昭61-38059

⑳ 発 明 者 横 野 正 茨木市三島丘2丁目12番39号の1  
㉑ 発 明 者 田 畑 哲 朗 吹田市山田西3丁目52番C-407号  
㉒ 発 明 者 平 井 真 一 郎 京都市下京区油小路通正面下る玉本町201番地  
㉓ 出 願 人 武田薬品工業株式会社 大阪市東区道修町2丁目27番地  
㉔ 代 理 人 弁理士 岩 田 弘

明 細 書

1. 発明の名称

安定化された医薬組成物およびその製造法

2. 特許請求の範囲

(1) 抗酸作用を有する2-[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ペンツイミダゾールまたはその誘導体に、マグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩を配合してなる医薬組成物。  
(2) 抗酸作用を有する2-[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ペンツイミダゾールまたはその誘導体に、マグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩を配合することを持徴とする安定化された医薬組成物の製造法。

3. 発明の詳細な説明

優先上の利用分界

本発明は、抗酸剤として有用な2-[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ペンツイミダゾールまたはその誘導体(以下、ペンツイミダゾール系化合物と略称することもある。)にマグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩を配合し

てなる安定化された医薬組成物およびその製造法に関する。

従来の技術

ペンツイミダゾール系化合物は、最近、胃酸分泌抑制剤として臨床的に研究されている。本化合物の薬理効果は(H<sup>+</sup>+K<sup>+</sup>)-ATPase阻害作用に基づく胃酸分泌の抑制を主作用とする消化性疾患の治療剤であり、シメチジン、ランチジン等のヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗剤にくらべ作用は強力で長時間持続し、また、胃粘膜保護作用も併有しているため次世代の強力な消化性疾患治療剤として注目をあびている。

抗酸作用を有するペンツイミダゾール系化合物としては、たとえば特開昭52-62775号公報、特開昭54-14183号公報、特開昭57-53406号公報、特開昭58-135281号公報、特開昭58-182850号公報、特開昭59-181277号公報などに記載された化合物が知られている。

しかしながら、これらの化合物の安定性は高く、固態状態では温度、湿度、光に対して不安定で、



カルボアルコキシアルキルのアルコキシとしては炭素数1ないし4の、アルキルとしては炭素数1ないし4のものが、カルボミールアルキルのアルキルとしては炭素数1ないし4のものが、アルコキシとしては炭素数1ないし5のものが、ヒドロキシアルキルのアルキルとしては炭素数1ないし7のものが、アシルとしては炭素数1ないし4のものが、アシルオキシのアルキルとしては炭素数1ないし4のものが、アリールとしてはフェニルが、アリールオキシのアリールとしてはフェニルが、アルキルチオのアルキルとしては炭素数1ないし5のものが、アルキルスルフィニルのアルキルとしては炭素数1ないし5のものがあげられる。

また、R<sup>2</sup>で示されるアルキルとしては炭素数1ないし5のものが、アシルとしては炭素数1ないし4のものが、カルボアルコキシのアルコキシとしては炭素数1ないし4のものが、アルキルカルボミールのアルキルとしては炭素数1ないし4のものが、ジアルキルカルボミールのアルキルとしてはそのアルキルがそれぞれ炭素数1ないし4

またはメチルで、R<sup>3</sup>が炭素数3ないし8のアルコキシで、R<sup>4</sup>が水素でかつaが1である化合物および⑩R<sup>1</sup>が水素、フッ素、メトキシまたはトリフルオロメチルで、R<sup>2</sup>が水素で、R<sup>3</sup>が炭素数1ないし8のアルコキシで、R<sup>4</sup>が炭素数1ないし8のフッ素化されていてもよいアルコキシで、R<sup>5</sup>が水素でかつaが1である化合物は断続の化合物である。

上記新混化合物である断続基についてくわしく説明する。

R<sup>2</sup>で示される低級アルコキシ基としては、炭素数1ないし5の低級アルコキシ基が好ましい、例としてメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクタールオキシ等が挙げられ、なかでも炭素数1ないし4の低級アルコキシ基が好ましい。

R<sup>3</sup>で示されるフッ素化されていてもよい低級アルコキシ基における低級アルコキシ基としては、炭素数1ないし8の低級アルコキシ基が挙げられ、

のものが、アルキルカルボニルメチルのアルキルとしては炭素数1ないし4のものが、アルコキシカルボニルメチルのアルコキシとしては炭素数1ないし4のものが、アルキルスルホニルのアルキルとしては炭素数1ないし4のものがあげられる。

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>で示されるアルキルとしては炭素数1ないし4のものが、アルコキシとしては炭素数1ないし8のものが、アルコキシアルコキシのアルコキシとしては炭素数1ないし4のものがあげられる。

またR<sup>5</sup>で示されるフッ素化されていてもよいアルコキシのアルコキシとしては炭素数1ないし8のものがあげられる。

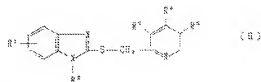
上記式(1)で表わされる化合物のうち、⑪R<sup>1</sup>が水素、メトキシまたはトリフルオロメチルで、R<sup>2</sup>が水素で、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が同一または異なって水素またはメチルで、R<sup>5</sup>がフッ素化された炭素数2ないし5のアルコキシでかつaが1である化合物、⑫R<sup>1</sup>が水素、フッ素、メトキシまたはトリフルオロメチルで、R<sup>2</sup>が水素で、R<sup>3</sup>が水素ま

その好ましい例としては上記のR<sup>1</sup>と同様のアルコキシ基が挙げられる。またフッ素化されている低級アルコキシ基としては、例として2,2,2-トリフルオロエトキシ、2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシ、1-(トリフルオロメチル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ、2,2,3,3,3-ペントラフルオロプロポキシ、2,2,3,3,4,4,4-ヘプタフルオロブトキシ、2,2,3,3,4,4,4,4-オクタフルオロペンチルキシなどが挙げられるが、炭素数2ないし4のフッ素化されている低級アルコキシ基が好ましい。

R<sup>2</sup>の位置としては、4位および5位が好まれ、そのうち5位が好ましい。

次に上記の新混化合物(以下式(1')と称する)の製造法について述べる。

該化合物は一様式



【式中、 $R^1 \sim R^2$ は前記と同意義を有する。】で表わされる化合物を酸化反応に付すことにより製造することができる。

ここで用いられる酸化剤としては、たとえばメタクロム過安息香酸、過酢酸、トリフロロ過酢酸、過マレイン酸のような過酸あるいは、亜硫酸ナトリウム、次亜塩素酸ナトリウム等が挙げられる。反応に用いられる溶媒としては、クロロホルム、ジクロルメタン等のハロゲン化炭化水素、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、ジメチルホルムアミド等のアミド類、あるいは水等があげられ、単独または混合して用いることができる。該酸化剤の使用量は、化合物(II)に対してほぼ当量ないしやや過剰量が好適である。すなわち、約1ないし3当量、さらに好ましくは約1ないし1.5当量である。反応温度は氷浴下から用いた溶媒の沸点付近まで、通常、氷浴下から室温下で、さらに好ましくは約0℃ないし10℃で行なわれる。反応時間は、通常約0.1ないし24時間、さらに好ましくは約0.1ないし4時間で



(IV)

【式中、 $R^1 \sim R^2$ は前記と同意義を有し、Xはハロゲン原子を示す。】で表わされる原料化合物とを反応させることにより製造できる。

Xで示されるハロゲン原子としては、たとえば塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

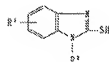
本反応は、塩基の存在下に行なうと好都合である。該塩基としては、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリ金属、金属ナトリウムのようなアルカリ金属、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドのようなナトリウムアルコラートや、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムのようなアルカリ金属の炭酸塩、トリエチルアミンのような有機アミン類等が挙げられる。また反応に用いられる溶媒としては、たとえばメタノール、エタノールのようなアルコール類やジメチルホルムアミド等があげられる。上記反応に

ある。

上記の反応により生成した新規目的化合物(III)は、再結晶、クロマトグラフィー等の慣用の手段により単離、精製することができる。

該化合物は、通常用いられる手段により薬理学的に評価される場にてもよい。該塩としては、たとえば塩酸塩、臭素酸塩、炭酸塩、リン酸塩、硫酸塩、硫酸塩、酢酸塩、タエン酸塩などが挙げられる。

また化合物(II)は、一般式



(II)

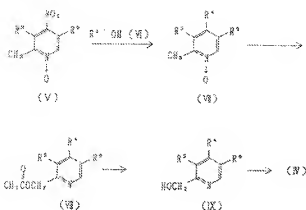
【式中、 $R^1$ および $R^2$ は前記と同意義を有する。】で表わされる原料化合物と一般式

用いられる塩基の量は、通常当量よりやや過剰量であるが、大過剰の塩基を用いてもよい。すなわち、約2ないし10当量、さらに好ましくは約2ないし4当量である。上記反応温度は、通常約0℃ないし用いた溶媒の沸点付近までであり、さらに好ましくは約25℃ないし80℃である。反応時間は、約0.2ないし24時間、さらに好ましくは約0.5ないし2時間である。

次に原料化合物(IV)の製造法について説明する。化合物(IV)のうち、 $R^1$ および $R^2$ が同一または異なって水素またはメチルで、 $R^1$ がフッ素化された炭素数2ないし8のアルコキシまたは炭素数2ないし8のアルキルである化合物はがのようにして製造できる。

(以下 余白)

【例1】



一般式(V)で示されるニトロ化合物[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は前記と同意義を表わす]に塩基の存在下、アルコール誘導体R<sup>3</sup>OH(VI)[式中、R<sup>3</sup>はフッ素化された炭素数2ないし5のアルキルまたは炭素数3ないし8のアルキルを示す]を反応させることにより、一般式(VIII)〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は前記と同意義を表わす〕のアルコキシ誘導体を得ることができる。反応に用いられる塩基としては、

トリアジドフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類の他にアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等が挙げられる。反応温度は氷浴下ないし溶媒の沸点付近までの適宜の温度が選ばれる。反応時間は、約1ないし48時間である。

このようにして得られた化合物(VIII)を炭水酸類単独もしくは、塩酸、過塩素酸等の強酸の存在下に加熱(約80ないし120℃)することにより一般式(IX)で示される2-アセトキシメチルピリジン誘導体〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は前記と同意義を表わす〕が得られる。反応時間は、通常約0.1ないし10時間である。

ついで、化合物(IX)をアルカリ加水分解することにより一般式(X)で示される2-ヒドロキシメチルピリジン誘導体を製造することができる。該アルカリとしては、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどが挙げられる。用いられる溶媒としては、たと

えばエタノール、メタノール、水などのようなアルカリ金属、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウムのような水素化アルカリ金属、2-プロパンナトリウム、プロポキシナトリウムのようなアルコレートや炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素ナトリウムのようなアルカリ金属の炭酸あるいは炭酸水素塩、ナトリウム、ナトリウム、リチウムのようなアルカリ金属、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリ等が挙げられる。反応に用いられるアルコール誘導体としては、たとえば、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、2,2,2-トリフロロエタノール、2,2,3,3,3-ペンタフロロプロパノール、2,2,3,3-テトラフロロプロパノール、1,1,1-トリフロロメチル-2,2,2-トリフロロエタノール、2,2,3,3,4,4,4-ヘプタフロロブタノール、2,2,3,3,4,4,5,5-オクタフロロペンタノール等が挙げられる。反応に用いられる溶媒としては、R<sup>3</sup>OHそのもののほか、

例えばメタノール、エタノール、水などが挙げられる。反応温度は通常約20ないし50℃、反応時間は約0.1ないし2時間である。

さらに化合物(IX)を塩化チオニルのような塩素化剤でハロゲン化することにより一般式(XI)で示される2-ハロゲンメチルピリジン誘導体〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は前記と同意義を表わし、Xは塩素、臭素またはヨウ素を表わす〕を製造することができる。用いられる溶媒としてはたとえば、クロロホルム、ジクロロメタン、トリクロロエタンなどが挙げられる。反応温度は通常約20ないし80℃であり、反応時間は約0.1ないし2時間である。

製造した化合物(XI)は、用いたハロゲン化剤のハロゲン化水素塩類であるが、これは通常直ちに化合物(XII)との反応に用いるのが好ましい。

また化合物(XI)のうち、R<sup>3</sup>が炭素数1ないし8の低級アルキル、R<sup>3</sup>がフッ素化されているようなアルコキシ、R<sup>3</sup>が水素である化合物は次のようにして製造することができる。



あげられ、単独または混合して用いることが出来る。硫酸化剤の使用量は、化合物(XⅢ)に対してほぼ等量ないし過剰量が好適である。好ましくは約1ないし10当量である。反応温度は氷冷下から用いた溶媒の沸点付近までの適宜の温度で行なわれる。反応時間は、通常約0.1ないし24時間、さらに好ましくは約0.1ないし4時間である。

化合物(XⅣ)より化合物(XⅤ)の製造は、化合物(XⅣ)を無水酢酸単独もしくは、硫酸、過塩素酸等の硫酸の存在下に加熱(約80ないし120℃)することにより行なわれる。反応時間は通常0.1ないし10時間である。

化合物(XⅤ)をアルカリ加水分解することにより化合物(XⅥ)が製造出来るが、用いられるアルカリとしては、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどが挙げられる。用いられる溶媒としては、たとえばメタノール、エタノール、水などが挙げられる。反応温度は通常約20ないし80℃、反応時間は約

用いられる溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、アセトニトリル等が挙げられ、反応温度、反応時間は氷冷下～沸点付近、および数分間～数時間の適宜な条件が選ばれる。

前記の新規なベンツイミダゾール系化合物は、優れた胃腸分泌抑制作用、胃腸蠕動作用、抗潰瘍作用を示し、また毒性は低く、哺乳動物(例えば、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ヒトなど)の消化器疾患の治療に用いることができる。

次に本発明で用いられるマグネシウムおよびカルシウムの塩基性無機塩について説明する。

塩マグネシウムの塩基性無機塩としては、たとえば、重質炭酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト  $[Mg_3Al_2(OH)_4 \cdot 2CO_2 \cdot 4H_2O]$ 、水酸化アルミナ・マグネシウム  $[2.5MgO \cdot Al_2O_3 \cdot xH_2O]$  などが、また塩カルシウムの塩基性無機塩としては、たと

う、1ないし2時間である。

化合物(XⅦ)より化合物(N)を製造するには塩化チオニルのような塩素化剤や、メクスルホニルクロリド、 $\beta$ -トリエンソルホニルクロリドや、ジフェニルフォスフォリルクロリドのような有機スルホン酸あるいは有機リン酸の酸塩化物を用いることにより行われる。塩化チオニルのような塩素化剤の場合には、化合物(XⅦ)に対し塩素化剤の当量～大過剰量が用いられる。また用いられる溶媒としてはたとえば、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラクロロエタンなどが挙げられる。反応温度は通常約20ないし80℃であり、反応時間は約0.1ないし2時間である。有機スルホン酸あるいは有機リン酸の酸塩化物の場合には、化合物(XⅦ)に対し塩化剤の当量～小過剰量が用いられ、通常塩基の存在下に反応が行われる。用いられる塩基としてはトリエチルアミン、トリブチルアミンのような有機塩基、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムのような無機塩基があげられ、使用量は当量～小過剰量である。

例えば沈降炭酸カルシウム、水酸化カルシウムなどが挙げられ、これらのマグネシウムおよびカルシウムの塩基性無機塩はその1%水溶液あるいは懸濁液のpHが塩基性(pH7以上)を示すものであるべき。

該マグネシウムおよびカルシウムの塩基性無機塩の配合は1種あるいは2種以上の組み合わせでもよく、その配合量はその種類により変動するが、ベンツイミダゾール系化合物1当量部に対して約0.3ないし20重量部、好ましくは約0.5ないし7重量部である。

本発明組成物には、さらに添加剤を配合してもよく、例えば賦形剤(例えば、乳糖、ラクトスクーレ、結晶性糖、乳糖、乳糖、乳糖、乳糖など)、結合剤(例えばα-デンプン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなど)、増進剤(例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム、デンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなど)、



界面活性剤(例えば Tween 80 (花王アトラス社製)、ブルロニック F 58 (旭電化工業社製)、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレン共重合体など)、抗酸剤(例えば L-アスコルビン酸ナトリウムなど)、滑沢剤(例えばステアリン酸マグネシウム、タルクなど)などが添加剤として用いられる。

本発明組成物は、上記のペンツイミダゾール系化合物、マグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩および上記の添加剤を均一に混和することによって得られるが、その混和方法は、たとえばあらかじめペンツイミダゾール系化合物にマグネシウムおよび/またはカルシウム塩基性無機塩を混和したものに添加剤を混和したものにマグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩を混和してもよく、最終的にペンツイミダゾール系化合物にマグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩が均一に混和する方法であればよい。

ゾール系化合物と凝固剤、顆粒剤にマグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩を加え、混合し、結合剤を加えて、顆粒としこれに滑沢剤等を加えて乾燥して錠剤とする。また顆粒剤においても錠剤とはほぼ同様の方法で押し出し造粒を行なうか、あるいはノンパレリ(白糖 75 部(W/W)およびコーン・スターチ 25 部(W/W)を含む)

に、水または、白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の結合剤溶液(濃度:約 0.5~7.0 部(W/V))を噴霧しながら、ペンツイミダゾール系化合物、マグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩および添加剤(例、白糖、コーン・スターチ、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等)を含む有してなる粉状微細物をコーティングすることにより得られる。カプセル剤の場合は、単に混合して充満すればよい。このようにして得られた製剤は、長期保存しても、外観変化は少なく含量の低下もほとんどない。

該混合物を自体公知の手段に従い、たとえば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、細粒剤などの種口形状に造した剤形に製剤化することができる。

錠剤、顆粒剤、細粒剤に関しては、純のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングしてもよい。そのコーティング剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、Tween 80、ブルロニック F 58、セルロースアセトワグレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースワグレート、ヒドロキシメチルセルロースアセトワグレート、オイドラギット(ローム社製、西ドイツ、メタアクリル酸・アクリル酸共重合体)および酸化チタン、ベンガラ等の色素が用いられる。

錠剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、カプセル剤については、通常の方法(例えば第 1 次改正、日本薬局方の製剤検則に記載されている方法)により製造できる。すなわち、錠剤の場合は、ペンツイミダ

ゾール系化合物と凝固剤、顆粒剤にマグネシウム

および/またはカルシウムの塩基性無機塩を加え、混合し、結合剤を加えて、顆粒としこれに滑沢剤等を加えて乾燥して錠剤とする。また顆粒剤においても錠剤とはほぼ同様の方法で押し出し造粒を行なうか、あるいはノンパレリ(白糖 75 部(W/W)およびコーン・スターチ 25 部(W/W)を含む)

に、水または、白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の結合剤溶液(濃度:約 0.5~7.0 部(W/V))を噴霧しながら、ペンツイミダゾール系化合物、マグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩および添加剤(例、白糖、コーン・スターチ、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等)を含む有してなる粉状微細物をコーティングすることにより得られる。カプセル剤の場合は、単に混合して充満すればよい。このようにして得られた製剤は、長期保存しても、外観変化は少なく含量の低下もほとんどない。

#### 実施例

以下に参考例、実施例および比較例をあげて本発明をさらに詳しく説明するが、これらは、本発明を限定するものではない。

参考例 1

2,3-ジメチル-4-ニトロビリジン-1-  
 オキシド(2.0g)、メチルエチルケトン(30ml)、  
 2,2,3,3,3-ペンタフロロプロパノール  
 (3.05ml)、無水硫酸カリウム(3.29g)、ヘ  
 キサメチルシラン酸トリアミド(2.07g)の混合  
 物を70〜80℃で4.5日間加熱撹拌したのち、  
 不溶物をろ出し、濃縮した。残留物に水を加え、  
 酢酸エチルエステルで抽出し、硫酸マグネシウム  
 で乾燥後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲル  
 (50g)のカラムにかけ、クロロホルム-メタノ  
 ール(10:1)で溶出し、酢酸エチルエステル-  
 ヘキサンより再結晶すると、2,3-ジメチル-  
 4-(2,2,3,3,3-ペンタフロロプロポキシ)  
 ビリジンの無色針状晶を、4gが  
 得られた。融点148〜149℃

上記と同様の方法により、原料化合物(V)より  
 化合物(VI)を製造した。

2-ヒドロキシメチル-3-メチル-4-(2,  
 2,3,3,3-ペンタフロロプロポキシ)ビリジ  
 ンの褐色油状物1.8gが得られた。  
<sup>1</sup>H NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>)δ: 2.07(3H, s), 4.28  
 (1H, brs), 4.49(2H, t, J=12Hz), 4.67(2H, s),  
 6.69(1H, d, J=5Hz), 8.34(1H, d, J=5Hz)

上記と同様の方法により、化合物(VII)より化合  
 物(VI)を製造した。

化合物(VI)			
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	融点(℃)
CH <sub>3</sub>	H	OCF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	93.5〜94.6
注1)	H	OCF <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	油状
注2)	CH <sub>3</sub>	OCF <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	油状

注1) <sup>1</sup>H NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1.0(3H, t, J

化合物(VII)			
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	融点(℃)
CH <sub>3</sub>	H	OCF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	131.6〜131.5
注1)	H	OCF <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	油状
注2)	CH <sub>3</sub>	OCF <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	油状
注1) <sup>1</sup> H NMRスペクトル(CDCl <sub>3</sub> )δ: 1.01(3H, t, J=7Hz), 1.21(2H, s), 2.50(3H, s), 3.93(2H, t, J=7Hz), 6.50-6.80(2H, m), 8.15(1H, d, J=7Hz)			
注2) <sup>1</sup> H NMRスペクトル(CDCl <sub>3</sub> )δ: 1.07(3H, t, J=7.5Hz), 1.65-2.02(2H, s), 2.21(3H, s), 2.51(3H, s), 3.99(2H, t, J=6Hz), 6.68(1H, d, J=6Hz), 8.15(1H, d, J=6Hz)			

#### 参考例2

2,3-ジメチル-4-(2,2,3,3,3-ペン  
 タフロロプロポキシ)ビリジンの1-  
 オキシド(2.5g)、無水酢酸(8ml)の溶液に濃硫酸(2滴)  
 を加え、110℃で2時間かきまぜたのち、濃縮  
 した。残留物をメタノール(30ml)に溶かし、2

=7.5Hz), 1.78(2H, s), 3.92(2H, t, J=6Hz), 4.51-4.90(1H, br), 4.68(2H, s), 6.68(1H, dd, J=2 and 8Hz), 6.80(1H, d, J=10Hz), 8.28(1H, d, J=8Hz)

注2) <sup>1</sup>H NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1.03(3H, t, J=7.5Hz), 1.82(2H, s), 2.02(3H, s), 3.95(2H, t, J=6Hz), 4.62(2H, s), 5.25(1H, brd, s), 6.68(1H, d, J=6Hz), 8.25(1H, d, J=6Hz)

#### 参考例3

2-ヒドロキシメチル-3-メチル-4-(2,  
 2,3,3,3-ペンタフロロプロポキシ)ビリジ  
 (350mg)のクロロホルム溶液(10ml)に塩化チ  
 オニル(0.2ml)を加え、30分間加熱撹拌した  
 のち濃縮し、残留物をメタノール(5ml)に溶かし、  
 2-メルカプトベンゾイミダゾール(200mg)、  
 28%ナトリウムメトキシド溶液(1ml)、メタノ  
 ール(6ml)に加え、30分間加熱撹拌した。メタ  
 ノールを留去し、水を加えて酢酸エチルエステル  
 で抽出し、稀硫酸化ナトリウム溶液で乾燥後、蒸

酸マグネシウムで処理した。溶媒を除去後シリカゲル(20g)のカラムにかけ、酢酸エチルエステル-ヘキサン(3:1)で溶出し、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶すると、2-[(3-メチル-4-((2,2,3,3,3-ペンタフロロプロポキシ)-2-ビリジル)メチルスルフィオ)ベンツイミダゾール(2,2g)のクロロホルム(20g)溶液に氷冷下、n-クロロシアン酸(1,3g)のクロロホルム(15g)溶液を30分かけて滴下したのち、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。炭酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、シリカゲル(5g)のカラムにかけ、酢酸エチルエステルで溶出し、アセトン-イソプロピルエーテルより再結晶すると、2-[(3-メチル-4-((2,2,3,3,3-ペンタフロロプロポキシ)-2-ビリジル)メチルスルフィオ)ベンツイミダゾール(以下、化合物④)と称することもある。)の淡黄色ブリズム品1.7gが得られた。融点145~146℃。

以下、上記と同様にして化合物(Ⅱ)と(Ⅳ)とを合成させ、化合物(Ⅱ)を製造した。

化合物(Ⅱ)					融点(℃)
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>		
H	H	CH <sub>3</sub>	H	OCN <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	143~150
H	H	H	H	OCN <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	84~86
注)	H	H	CH <sub>3</sub>	H	油状

注) NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.98 (3H, t, J=7.5Hz), 1.54-1.92(2H, m), 2.15(3H, s), 3.80(2H, t, J=6.0Hz), 4.43(2H, s), 6.55 (1H, d, J=8Hz), 7.09(2H, m), 7.50 (2H, m), 8.21(1H, d, J=8Hz)

化合物(Ⅰ)						融点(℃)
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>		
③	H	H	CH <sub>3</sub>	H	OCN <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	175~182(decomp.)
④	H	H	H	H	OCN <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	123~125(decomp.)
⑤	H	H	CH <sub>3</sub>	H	OCN <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	81~83

#### 実施例1

下記の組成のうち化合物④、水酸化マグネシウム、レシンスチン、コーンスターチおよび乳糖を混合し、さらに1/2量の微結晶セルロース、経質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウムを加えよく混合したのち乾式造粒機(ローラーコンパクター、フロイント社製、日本)で圧縮成型した。このものを乳糖で粉砕し、丸剤(16メッシュ)を通させたのち微結晶セルロース、経質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウムを加え混合し、ロータリー式打錠機(旭水製作所製)で錠剤250mgの錠剤を製造した。

#### 1錠中の組成

化合物④	50 mg
水酸化マグネシウム	30 mg

#### 参考例4

2-[(3-メチル-4-((2,2,3,3,3-ペンタフロロプロポキシ)-2-ビリジル)メチルスルフィオ)ベンツイミダゾール(2,2g)のクロロホルム(20g)溶液に氷冷下、n-クロロシアン酸(1,3g)のクロロホルム(15g)溶液を30分かけて滴下したのち、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。炭酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、シリカゲル(5g)のカラムにかけ、酢酸エチルエステルで溶出し、アセトン-イソプロピルエーテルより再結晶すると、2-[(3-メチル-4-((2,2,3,3,3-ペンタフロロプロポキシ)-2-ビリジル)メチルスルフィオ)ベンツイミダゾール(以下、化合物④)と称することもある。)の淡黄色ブリズム品1.7gが得られた。融点145~146℃(分解)。

以下同様の方法で化合物(Ⅱ)より化合物(Ⅰ)以下、それぞれ化合物③、化合物④、化合物⑤と称することもある)を製造した。

レシンスチン	63.4 mg
コーンスターチ	20 mg
乳糖	65.2 mg
微結晶セルロース	50 mg
経質無水ケイ酸	1.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	3.0 mg
計	250.0 mg

#### 実施例2

実施例1の方法において、化合物④の代りに

オメガラゾール<sup>(注)</sup>を用いて錠剤を製造した。  
(注)5-メトオキシ-2-[(4-メトオキシ-3,5-ジメチル-2-ビリジル)メチルスルフィオ]ベンツイミダゾール

#### 実施例3

下記の組成のうち化合物⑤、広葉樹膠カルシウム、コーンスターチ、乳糖およびヒドロキシプロピルセルロースを混合し、それに水を加え練合をこなったのち40℃、16時間真空乾燥し、乳糖で粉砕し、16メッシュの篩を通し顆粒とした。これにステアリン酸マグネシウムを加え、ロータ

ロー式打錠機(菊水製作所製)で1錠当たり200mgの錠剤を製造した。

1 其中的組成

化合物 ③	30 mg
炭酸炭酸カルシウム	50 mg
コーンスターチ	40 mg
乳糖	70.4mg
ヒドロキシプロピルセルロース	5 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5mg
水	(0.05ml)
計	200.0mg

実施例 4

実施例 3 の方法において、化合物 ③ の代りに

チモブラゾール(注)を用いて錠剤を製造した。

(注)[(2-ヒドロキシ)メチルスルフィニル]ペンツイミダゾール

実施例 5

下記組成割合の物質をよく混合したのち、水を加えて練合し、押出し造粒機(菊水製作所製、スクリーン径1.0mmφ)で造粒し、ただちにマルメライザ

ング機を流制環霧乾燥機(大和原社製)中で給気温度50℃、顆粒温度40℃の条件でコーティングし腸溶性顆粒を得た。このもの200mgをカプセル壳(順興(バークダービス社製、米国)で1号硬カプセルに充填しカプセル剤を製造した。

腸溶性コーティング液組成

オイドラゴットレ-39D	100mg(固型成分41.4mg)
タルク	4.1 mg
ポリエチレングリコール6000	12.4mg
ジーン R 0	2.1mg
水	275μl

腸溶性顆粒の組成

実施例 5 の顆粒	200mg
腸溶性炭酸	60mg
計	260mg
カプセル剤の組成	
腸溶性顆粒	200mg
1号硬カプセル	70mg
計	330mg

実施例 6

—(富士パウダリング社製、1000g)で環霧顆粒としたのち40℃、1.5時間真空乾燥し、丸篩で篩過し12〜42メッシュの顆粒を得た。

顆粒200mg中の組成

化合物 ③	30 mg
重質炭酸マグネシウム	20 mg
コーンスターチ	80 mg
微結晶セルロース	20 mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	
	10 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	10 mg
ブロンニック F 55	4 mg
乳糖	20 mg
水	(0.1ml)
計	200 mg

実施例 6

実施例 5 の方法において、化合物 ③ の代わり

に化合物 ④ を用いて顆粒を製造した。

実施例 7

実施例 5 で得た顆粒に下記組成の腸溶性コーティ

ング液のうち化合物 ④、炭酸マグネシウム、白糖、コーンスターチおよび結晶セルロースをよく混合し、散布剤とした。遠心流動型コーティング造粒機(フロイント工業株式会社製、CF-350)にノンパレルを入れ、ヒドロキシプロピルセルロース溶液(4% W/V)を噴霧しながら上記の散布剤をコーティングし球形顆粒を得た。遠心造粒機を40℃、1.5時間真空乾燥し、丸篩で篩過し12〜32メッシュの顆粒を得た。

顆粒190mg中の組成

ノンパレル	75 mg
化合物 ④	15 mg
炭酸マグネシウム	15 mg
白糖	25 mg
コーンスターチ	27 mg
結晶セルロース	27 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	2 mg
水	(0.05ml)
計	190 mg

実施例 9

実施例8で得た顆粒に、下記組成の腸溶性コーティング液を流射噴霧乾燥機(大河原社製)中で乾燥温度50℃、顆粒温度40℃の条件でコーティングし腸溶性顆粒を得た。該顆粒240mgをカプセル充填機(パークデービス社製)で2号硬カプセルに充填しカプセル剤を製造した。

## 腸溶性コーティング液組成

ポリドロッソ L-35D	104.7mg
(固型成分 31.4mg)	
タルク	9.5mg
ポリエチレングリコール6000	3.2mg
ツィーン 80	1.5mg
酸化チタン	4.2mg
水	(220μl)

## 腸溶性顆粒の組成

実施例8の顆粒	190mg
腸溶性皮膜	50mg
計	240mg

## カプセル剤の組成

腸溶性顆粒	240mg
2号硬カプセル	65mg
計	305mg

## 実験例1

実施例5の方法に準じ顆粒を製造し50℃、75%RH、1週間後の外観変化を観察した。ただし重質炭酸マグネシウムを乳糖に変えたもの、あるいは下記添付物に変えたものも同様に製造し経日変化させた。

(以下余白)

表1表

	添 加 物 質	50℃, 75%RH, 1週間 外観変化
	添 加 物 質	外観変化
本 発 明	重質炭酸マグネシウム	-
	酸化マグネシウム	-
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	-
	合成ヒドロタルサイト	-
	水酸化アルミニウム・マグネシウム	-
	ケイ酸マグネシウム	-
	沈降炭酸カルシウム	-
	水酸化マグネシウム	-
対 照	炭酸ナトリウム	+ (黄色変化)
	炭酸カリウム	+ ( " )
	炭酸水素ナトリウム	+ ( " )
	塩化マグネシウム	++ (黄色変化)
	硫酸マグネシウム	++ ( " )
	塩化カルシウム	++ ( " )
	ケイ酸アルミニウム	+ ( " )
	硫酸(乳糖)	++ ( " )

- : 外観変化なし

+ : " あり

++ : " 多い

以上の結果、本発明の添加物を変えたものについては外観変化はほとんど認められなかった。

## 実験例2

実施例5の方法に準じ、化合物⑧、化合物⑨、化合物⑩、オメガラズール、オメガラズールに変えた顆粒を製造し、50℃、75%RH、1週間後の外観変化を観察した。また対照として重質炭酸マグネシウムを乳糖に変えたものも製造し同様に経日変化させた。

(以下余白)

化合物	添加物質	50℃, 75% RH, 1週間, 外觀変化
化合物④	本発明 重質炭酸マグネシウム	—
	対照 乳糖	++
オメガブラスール	本発明 重質炭酸マグネシウム	—
	対照 乳糖	++
オメガブラスール	本発明 重質炭酸マグネシウム	—
	対照 乳糖	++
化合物⑤	本発明 重質炭酸マグネシウム	—
	対照 乳糖	++
化合物⑥	本発明 重質炭酸マグネシウム	—
	対照 乳糖	++

— : 外觀変化なし

++ : ばげしい

以上の結果、化合物④、オメガブラスール、オメガブラスール、化合物⑤、化合物⑥のいずれも本発明組成物は安定であった。

## 実験例3

実験例3および5において塩基性のMg無機塩あるいはCa無機塩を配合するためのまたは対照として乳糖に代えたもの、さらには実施例5の各製剤を製造する中で、75%RH、1週間および40℃、6ヶ月保存後の外觀変化および含量(水分率)を測定した。

(以下 略)

表2 後

	添加物質		50℃, 75% RH, 1週間	40℃, 6ヶ月
実験例3に於ける比較試験	本発明 重質炭酸マグネシウム	外觀含量	白色 102%	変化なし 98.0 99.5
	対照 炭酸カルシウム	外觀含量	白色 104%	変化なし 97.4 96.5
	対照 ケイ酸マグネシウム	外觀含量	白色 100%	変化なし 94.5 95.0
	対照 無水酒(乳糖)	外觀含量	淡紫色 100%	濃紫色 73.5 82.1
実験例5に於ける新製剤	本発明 重質炭酸マグネシウム	外觀含量	白色 100%	変化なし 98.2 99.1
	対照 炭酸カルシウム	外觀含量	白色 100%	変化なし 97.2 96.6
	対照 ケイ酸マグネシウム	外觀含量	白色 100%	変化なし 94.4 95.0
	対照 無水酒(乳糖)	外觀含量	淡紫色 100%	濃紫色 84.2 89.4
実験例7の剤	本発明 重質炭酸マグネシウム	外觀含量	白色 100%	変化なし 98.4 99.1

以上の結果、本発明組成物は外觀変化もなく、

含量も安定であることが明らかとなった。

発明の効果

本発明において、ペンツイミダゾール系化合物にマグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩を配合することにより物理的に安定な製剤組成物を得ることができる。

代理人 井雄立 吉田

